

Über das Hämorrhagische Syndrom des Neugeborenen

von
Udo Gram
aus Breslau

1961

Aus der Universitäts-Frauenklinik Erlangen
Direktor Prof. Dr. med. R. Dyroff

ÜBER DAS HÄMORRHAGISCHE SYNDROM DES NEUGEBORENEN

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Friedrich-Alexander-Universität
in Erlangen.

Vorgelegt von
Udo Gram
aus Breslau

Gedruckt mit Erlaubnis der Medizinischen Fakultät
der Universität Erlangen



Referent: Prof. Dr. P. P. Segschneider
Korreferent: Prof. Dr. R. Dyroff
Dekan: Prof. Dr. E. Schreck

Tag der mündlichen Prüfung: 23. März 1961

UNTERSUCHUNGEN ÜBER DIE ENTSTEHUNGSURSACHEN
DES HÄMORRHAGISCHEN SYNDROMS BEIM NEUGEBORENEN.

(Analysen über den Gehalt an

Prothrombin

Faktor V

Faktor VII

in der Schwangerschaft,
im Wochenbett und
beim Neugeborenen).

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung

Das hämorrhagische Syndrom der Neugeborenen
Erscheinungsformen
Symptomatologie

2. Methodik

Ausführung der Versuche
Fehlerquellen
Zusammenfassung der Versuchsanordnung

3. Ergebnisse

Prothrombin
Faktor V
Faktor VII
Zusammenfassung der 3 untersuchten Faktoren
Normalkurven

4. Diskussion der Ergebnisse

5. Ergebnisse anderer Autoren

6. Stellungnahme zum Thema

7. Zusammenfassung

Tabellen und Literaturverzeichnis

1. Einleitung

=====

Wenn das Blut als Organ bezeichnet wird, so geschieht dies mit voller Berechtigung, wenn man überlegt, dass wir Zellen (Blutkörperchen und Zwischenzellsubstanz (Plasma) finden, diese Zellen einer ständigen Mauserung unterworfen sind, und von diesem "Organ" die mannigfachsten Aufgaben erfüllt werden; Aufgaben, die in einer solchen Verschiedenartigkeit kein anderes Organ auch nur annähernd zu übernehmen vermag. Diese für den Körper lebensnotwendigen Leistungen bedingen eine Anzahl der kompliziertesten chemischen und physikalischen Umsetzungen, in deren Ablauf uns selbst die modernsten Untersuchungsmethoden nur unzureichend Einblick gewähren.

Eine dieser Umsetzungen stellt die Blutgerinnung dar. Dass der Gerinnsel-Verschluss eines geöffneten Gefäßes eine lebensrettende Notfunktion des Körpers ist, hatte man schnell daran erkannt, dass bei Versagen dieses Mechanismus allein durch eine winzig kleine Wunde der Mensch in eine lebensbedrohliche Situation kommt. Lange Zeit versuchte man dieser Lage durch mehr oder minder zweifelhafte Manipulationen abzuweichen.

Im Jahre 1904 war es Morawitz, der als Wissenschaftler an der Ergründung dieses Gerinnungsvorganges arbeitete und die erste exakte Darstellung darüber veröffentlichte. Wenn auch in der Zwischenzeit viele neue den Gerinnungsvorgang hemmende und beschleunigende Substanzen gefunden wurden, so hat sich auf der einen Seite an der Lehre von Morawitz nichts Wesentliches geändert, auf der anderen Seite wissen wir sehr wenig über die Aufgaben und Angriffspunkte im Verlaufe der Gerinnung dieser neugefundenen Substanzen. Die heutige Vorstellung vom Ablauf der Blutgerinnung mag nachfolgendes Schema in groben Zügen darstellen:

Klassische
Theorie 1905

Inhibi-
toren

--- Antagonisten
- - - Autokatalyse
+ + + Nebenreaktionen
~ ~ ~ Faserbildung

GERINNUNGSSSCHEMA

nach
Marbet - Winterstein

VORPHASE

Vasokonstriktion
Agglutination

1. PHASE

Bildung von
Thromboplastin

2. PHASE

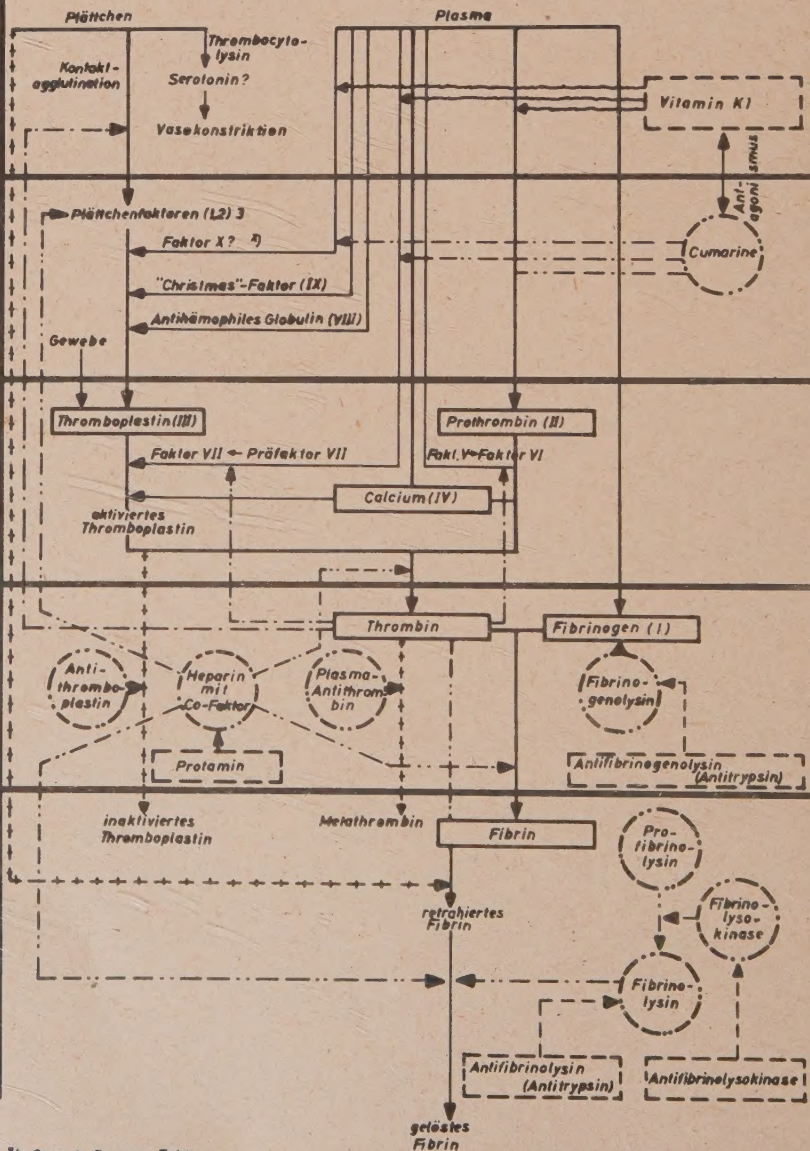
Bildung von
Thrombin

3. PHASE

Bildung von
Fibrin

NACHPHASE

Retraktion
Fibrinolyse

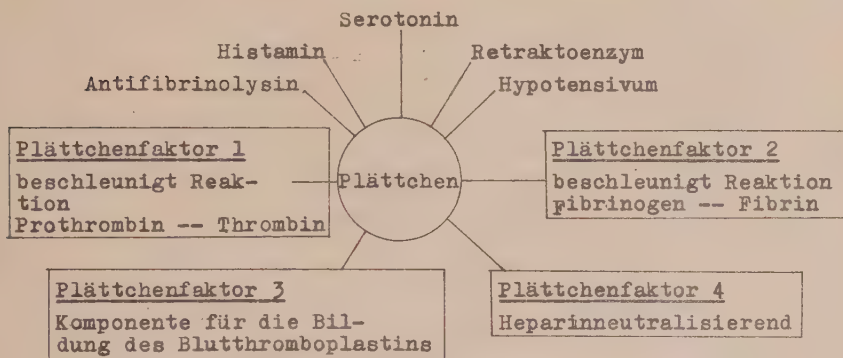


*j: Stuart - Prower - Faktor
(F. Koller, London, Sept. 1959), (d. Verf.)

In Worten ausgedrückt besagt dieses Schema folgendes
(MARBET, R., R.STRÄSSLE und A.WINTERSTEIN):

V o r p h a s e : Vasokonstriktion und Agglutination.

Ein wichtiges Moment für das Zustandekommen der Hämostase ist die durch Serotonin bewirkte Vasokonstriktion. Durch Kontakt an rauen Oberflächen, Agglutination und vor allem durch Spuren-Thrombin (Autokatalyse!) zerfallen die Plättchen, wobei verschiedene Faktoren freigesetzt werden:



1. P h a s e : Bildung von Thromboplastin.

Die beim Plättchenverfall in Freiheit gesetzten Faktoren greifen in der 1. Hauptphase in die Thromboplastinbildung ein. Dieses findet statt durch Reaktion von Plättchenfaktor 3 mit antihämophilen Globulin (=Faktor VIII), Christmas-Faktor (=Faktor IX) und Faktor X. Wenn einer dieser thromboplastinbildenden Faktoren fehlt, so bildet sich kein Thromboplastin, und es kommt zu der als Hämophilie bekannten hämorrhagischen Diathese.

2. P h a s e : Bildung von Thrombin.

(Thrombin stellt nach PERLICK eine hochaktive Protaminase dar;
Molekulargewicht: 14 000.) Thrombin entsteht

unter der Einwirkung von Faktor VI, d.h. dem durch Thrombinspuren aktivierten Faktor V (Autokatalyse), Kalzium-Ionen und aktiviertem Thromboplastin (Reaktionsprodukt aus Thromboplastin, Faktor VII und Kalzium-Ionen). Faktor VII entsteht aus dem weniger aktiven Präfaktor VII, möglicherweise durch Thrombineinwirkung.

Neuerdings wird von KOLLER, DUCKERT, FLÜCKIGER, MATTER, JÜRGENS, BELLER die Auffassung vertreten, dass zum mindesten der Faktor VII, sehr wahrscheinlich auch Faktor V, seine Wirkung lediglich auf die Prothrombin-Thrombinumwandlung ausübt, für die Bildung der Blutthrombokinese hingegen keine Bedeutung hat. Nach KOLLER, und JÜRGENS spielt der Faktor VII lediglich im Sinne der Aktivierung von Gewebsthrombokinese - möglicherweise als Co-Ferment derselben - eine Rolle.

Die Aktivierung des Faktor VII erfolgt nach SCHULTZE und SCHWICK durch den Stuart-Faktor (der Stuart-Prower-Faktor wurde jetzt von KOLLER als identisch mit Faktor X erkannt), dessen Fehlen (=Stuart-Defekt) von diesen Autoren als Ursache einer hämophilieartigen hämorrhagischen Diathese beschrieben.

3. Phase : Bildung von Fibrin;

Der Mechanismus der Fibrinogen-Fibrin-Umwandlung ist noch nicht endgültig abgeklärt.

Das Fibrinogen gehört, wie die meisten Faktoren der Blutgerinnung zu den grobdispersen Plasmaglobulinen und besitzt ein Molekulargewicht von 441 000. Es findet sich in der Cohnschen Fraktion I/II, ist bei hochgradiger Reinigung relativ lagerungsstabil und kann durch Erhitzen auf 50° auskoagulierte werden).

Nach Auffassung verschiedener Forscher handelt es sich um einen Polymerisationsvorgang. (Nach neuesten Ansichten soll dabei eine Oxydation von SH-Gruppen zu S-S Bindungen ablaufen). Dabei wirkt Thrombin als Ferment: 1 Teil Thrombin vermag 100 000 Teile Fibrinogen zur Gerinnung zu bringen.

N a c h p h a s e : Retraktion und Fibrinolyse.

Beim Stehen von geronnenem Blut kontrahiert sich das Gerinnsel, wobei Serum ausgepresst wird. Dieser Vorgang wird als Retraktion bezeichnet. In einer weiteren Stufe wird das Fibrin durch Fibrinolyse aufgelöst.

Der Organismus verfügt über einen feinst eingespielten Regulationsmechanismus, um im strömenden Blut ein stetes Gleichgewicht zwischen gerinnungsfördernden und gerinnungshemmenden Impulsen aufrecht zu erhalten. Für die Aufrechterhaltung dieses dynamischen Gleichgewichtes kommt verschiedenen Inhibitoren der Gerinnung, wie Plasma-Antithrombin, Antithromboplastin, Fibrinolysin, Heparin usw. eine entscheidende Bedeutung zu.

Inhibitoren der Blutgerinnung.

Im Plasma befindet sich ein Ferment, das sogenannte Antithromboplastin, welches Thromboplastin bei Gegenwart von Kalziumionen zu inaktivieren vermag. Grössere Mengen dieses Antithromboplastins wurden im Serum, auch wenn es längere Zeit gelagert worden war, nachgewiesen.

Ein Teil des bei der Gerinnung entstehenden Thrombins wird durch Adsorption an Fibrin inaktiviert. Im übrigen wird Thrombin durch das eigentliche Antithrombin in inaktives Metathrombin übergeführt.

Dass Fibrin durch ein proteolytisches Ferment - das Fibrinolysin - wieder gelöst werden kann, wurde bereits oben erwähnt. Fibrinolysin entsteht aus einer inaktiven Vorstufe - dem Profibrinolysin - unter der Einwirkung von Fibrinolysekinase. Fibrinogenolysin ist wahrscheinlich identisch mit Fibrinolysin.

Das für die Thrombosetherapie wichtige Heparin wirkt als solches nicht gerinnungshemmend, erst in Verbindung mit dem sogenannten Co-Faktor des Plasmas gewinnt es seine Eigenschaften als polyvalentes Antikoagulans.

Es hemmt sowohl die Umwandlung von Prothrombin in Thrombin als auch diejenige von Fibrinogen in Fibrin.

Durch Einwirkung auf den Blutplättchenfaktor verzögert es die Bildung des Blutthromboplastins. Die gerinnungshemmende Wirkung ist stark abhängig von der Plättchenzahl, offenbar wegen der heparinneutralisierenden Wirkung von Plättchenfaktor 4. Die fördernde Wirkung des Heparins auf die Fibrinolyse kommt wahrscheinlich durch eine Auflockerung des Fibringerinnsels zustande. Mit Protamin liefert Heparin eine schwer lösliche Verbindung, die keine gerinnungshemmende Aktivität aufweist.

Im Gegensatz zu Heparin, welches nur die Reaktionsfähigkeit der Gerinnungsfaktoren herabsetzt, wirken die Cumarine durch Verminderung der Konzentration von Prothrombin, Faktor VII und Faktor X. Diese Faktoren entstehen in der Leber unter der Mitwirkung von Vitamin K. Durch Verabreichung von Cumarinen wird Vitamin K aus einem Fermentkomplex verdrängt, wodurch die Produktion von Prothrombin und Faktor VII zum Stillstand kommt. Die Reaktion ist reversibel, d.h. durch Zufuhr von Vitamin K₁ lässt sich das wirksame Vitamin-K₁-Holoferment wiederherstellen.

Das hämorrhagische Syndrom der Neugeborenen:

Wir kennen nun eine Anzahl von Krankheiten, deren Ursache im Fehlen einer dieser gerinnungsfördernden, oder im Überwiegen einer der gerinnungshemmenden Substanzen zu suchen ist. Zu diesem Komplex der sogenannten hämorrhagischen Diathesen gesellt sich nun ein pathologisches Geschehen, das bei Neugeborenen auftritt. Dieses, als "hämorrhagisches Syndrom der Neugeborenen" bezeichnete Krankheitsbild, tritt in den Kliniken meist in grösseren Zeitabständen, dann aber gehäuft, auf. Eine solche Häufung gab den Anlass dazu, im Rahmen dieser Arbeit einer möglichen Klärung der Ursache dieses Krankheitsgeschehens näherzukommen.

Erscheinungsformen:

Die Erscheinungsformen dieses hämorrhagischen Syndroms kann man in solche einteilen, die sichtbar zutage treten und solche, die als Organblutungen sich höchstens dem Pathologen zu erkennen geben.

A) Sichtbare Formen:

- a) Blutungen aus dem Verdauungskanal in Form von Melaena oder Hämatemesis.
- b) Nabelblutungen;
(bei diesen sind eine familiäre Hämophilie; eine hämolytische Elliptozytenämie; ein Icterus gravis familiaris sicher gestellt worden //FANCONI//)
- c) subperiostale Blutungen (Kephalohämatom)
- d) Blutungen aus dem Urogenitaltrakt
(hierbei ist auch an die Follikulinwirkung der Mutter zu denken //FANCONI//)
- e) kutane und subkutane Blutungen
- f) Lungenblutungen

B) Unsichtbare Formen:

Blutungen, die die Organe - hauptsächlich Gehirn, Meningen, Leber und Nebennieren - betreffen.

Nach SCHWARTZ treten die Blutungen vorwiegend im System der grossen venösen Blutleiter der Dura auf (Sinus longitudinalis, transversus, rectus), sowie der Vena magna Galeni und in den Wurzelgebieten dieser Sammelstellen (Vena terminalis etc.).

Symptomatologie (FANCONI):

Der Verdacht auf eine grössere innere Blutung ist bei folgenden Symptomen gegeben:

A) Neurologische Erscheinungen.

Hier ist zu unterscheiden zwischen Früh- und Spätsymptomen.

Beiden gemeinsam sind: blasse und blaue Asphyxie;
Bewusstseinstörung, die ihren Ausdruck in Trink- und Schreifauleitheit findet; Fontanellen-
spannung.

Spätsymptome (hervorgerufen durch die stärker werdende Gerinnungsstörung):

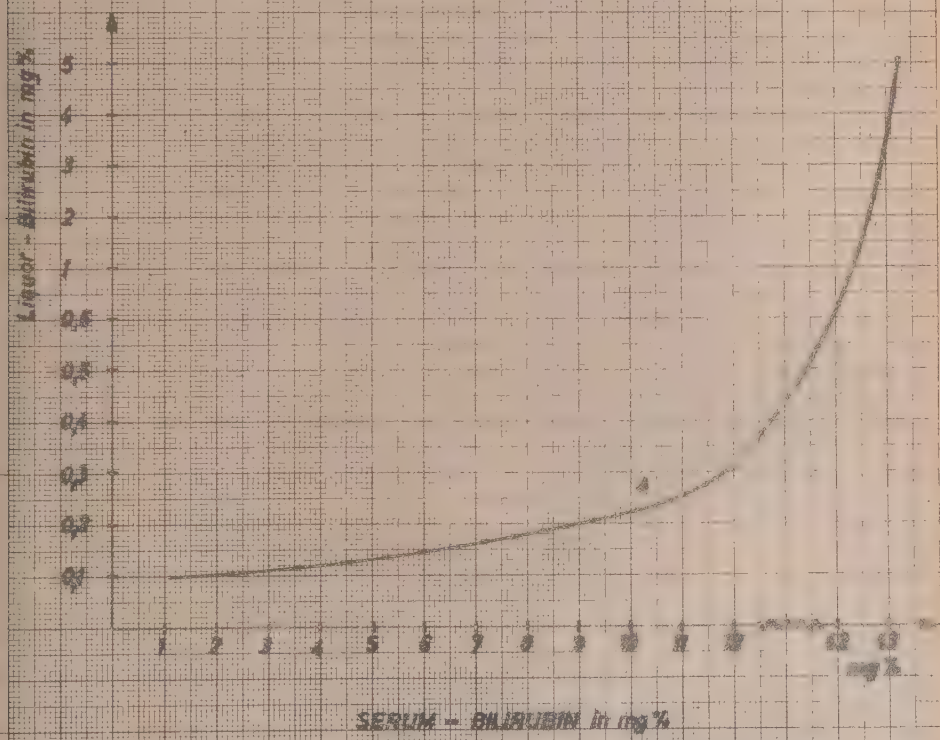
- a) motorische Störungen
 - aa) Krämpfe (besonders klonische)
 - ab) Bewegungsarmut
 - ac) Hyper- und Hypotonie der Muskulatur
 - ad) Hirnnervenlähmung (Nystagmus)
 - ae) Gähnen, Singultus, Erbrechen
- b) thermische Störungen als Hypo- oder Hyperthermie
- c) Atemstörungen
- d) Liquorveränderungen im Sinne von Blutbeimengungen, Xanthochromie

B) Ein besonders starker und verlängerter Ikterus ohne Bilirubinurie: also vom hämolytischen Typus (dissoziierter Ikterus).

C) Eine sich schnell entwickelnde Anämie.

Die Blutung in die Liquorräume lässt sich mit Hilfe der Catel'schen Kurve differenzialdiagnostisch feststellen.

CATEL'SCHE KURVE



2. Methodik

Die in den folgenden Abschnitten (3, 4, 5) aufgezeichneten Versuchsreihen wurden mit Reagentien der Behringwerke durchgeführt; und zwar sind dies: Prothrombinreagens, Faktor V-Reagens und Faktor VII-Reagens zur Schnellbestimmung.

Das Prinzip der Faktorenbestimmung besteht darin, dass alle für den Gerinnungsvorgang notwendigen Komponenten - ausser der zu bestimmenden - der Testlösung in einem derartigen Überschuss zugesetzt sind, dass deren eventueller Mangel in dem zu untersuchenden Plasma kompensiert und damit deren Einfluss auf die Dauer der Gerinnung aufgehoben wird; die Gerinnung ist jetzt also nur noch durch die Konzentration des zu untersuchenden Faktors bestimmt.

Diese Konzentration und die Gerinnungszeit stehen immer in einem funktionellen Verhältnis:

$$\text{Konzentration} \times \text{Gerinnungszeit} = k \text{ (Konstante)}$$

das heisst:

je länger die Gerinnungszeit, um so geringer muss die Konzentration dieses einen Faktors im Plasma sein. Oder umgekehrt: die Konzentration eines Faktors ist um so höher anzusetzen, je kürzer die Zeit ist, die das Plasma nach Zusatz der Testlösung bzw. des CaCl_2 zur Gerinnung benötigt.

Laut Prospekt der Behringwerke ist es möglich "Prothrombin Faktor V und Faktor VII spezifisch mit ausreichender Genauigkeit nach dem Einphasenprinzip zu bestimmen."

Ausführung der Versuche:

Der Schwangeren, Kreissenden bzw. Wöchnerin wurde durch Punktion 1,8 ccm Blut entnommen und dieses mit 0,2 ccm einer

3,8%igen Natriumcitrat-Lösung versetzt (Verhältnis Blut: Natriumcitrat = 9:1). Das Plazentablut wurde durch Abfließen aus der Nabelschnur - noch während die Plazenta im Uterus war - , das Blut von Neugeborenen durch Sinuspunktion gewonnen; Verdünnungsverhältnisse wie oben.

Dieses Citratblut wird 10 Minuten bei 1000 bis 1500 U/min. zentrifugiert. Von dem Plasma wird nun 0,1 ccm abpipettiert und mit 1,9 ccm eines Veronal-Acetat-Puffer pH 7,6 vermischt. Dieses Gemisch in Röhrchen verteilt zu einer Menge von 0,1 ccm wird dann für die Dauer von 3 Minuten in einen Thermostaten gestellt bei 37°C.

Inzwischen sind zwei weitere Röhrchen - das eine m/40 CaCl₂-Lösung (Behringwerke), das andere die Auflösung der betreffenden Testreagens in 1 ccm Aqua bidestillata enthaltend - bereitgestellt; auch diese Reagentien sollen im Wasserbad stehen. Zu der Plasmaverdünnung pipettiert man nun 0,1 ccm der Testreagens und stellt diese Mischung wiederum für 20 Sek. in das Wasserbad. In dem Thermostat steht weiterhin ein hoher Mischbecher, gefüllt mit Wasser von 37°C.

Die Mischung: Plasmaverdünnung - Testlösung wird nun mit 0,1 ccm CaCl₂-Lösung versetzt und in den Mischbecher gehalten. Mit Hilfe einer Platinöse (besser Platinhaken), die ständig durch die Mischung gezogen wird, lässt sich der Zeitpunkt der Gerinnung markieren.

(Die dazu notwendige Stoppuhr wird in der linken Hand zwischen Daumen und Zeigefinger, das Röhrchen zwischen Daumen und Mittelfinger gehalten. Die rechte Hand führt die Platinöse) Zum Zeichen der Gerinnung bleibt an der Öse ein farbloser, gallertartiger Tropfen hängen. Die Gerinnungszeit ist die Differenz vom Einbringen der CaCl₂-Lösung bis zur Tropfenbildung.

Fehlerquellen:

- a) die subjektive Unterschiedlichkeit in der Erkennung des geronnenen Plasmas.
- b) Temperaturschwankungen.
- c) Veränderungen im Plasma.
- d) Veränderungen der Testseren.

zu a) Die subjektive Reaktionsschnelligkeit beeinflusst dreimal den Wert der Gerinnungszeit: zweimal beim Bedienen der Stoppuhr und ausserdem bei der Erkennung, dass der Gerinnungsvorgang eingesetzt hat. Letzteres wird dadurch erschwert, dass der erste Gerinnungspfropf durch seine gallertige Konsistenz allzu leicht an dem Platindraht vorbeigleitet und in der noch ungeronnenen Substanz untertaucht.

Weiterhin ist darauf zu achten, dass das Durchziehen der Platinöse nicht allzu oft geschieht, etwa im Sinne des Umrührens, weil dies die Bildung eines Koagulums behindert durch Abscheidung von Fibrin am Platindraht.

zu b) Von vornherein dürfte die Forderung einleuchtend sein, die Temperatur des Wassers dem Körpermilieu angepasst bei 37°C . zu halten, da bekannterweise nach dem van't Hoff'schen Gesetz die Geschwindigkeit einer chemischen Umsetzung eine Funktion der Temperatur ist. Analog dieser Überlegung werden auch die folgenden Ergebnisse zu bewerten sein; spielen sich doch die uns im Rahmen dieser Arbeit interessierenden pathologischen Vorgänge hauptsächlich im Inneren des Körpers ab, wo wir mit einer Temperatur von $41-42^{\circ}\text{C}$. und so mit einer Differenz von $4-5^{\circ}$ gegenüber unseren Versuchsbedingungen zu rechnen haben.

zu c) Das entnommene Blut muss sofort zentrifugiert werden. Sollte sich jedoch dessen weitere Verarbeitung um einige Stunden hinauszögern, so ist das benötigte Plasma abzupipettieren und in den Eisschrank zu stellen bei ungefähr $+4^{\circ}\text{C}$.

Auf jeden Fall ist aber darauf zu sehen, dass die Gerinnungswerte noch innerhalb 24 Stunden festgestellt werden.

zu d) Schwierigkeiten traten fast nur mit dem Reagens für Faktor VII auf, das sich oft unzureichend in Aquabidest. auflöste und Schlieren bildete. In einigen Fällen liessen sich diese durch Erwärmen im Wasserbad von 37°C. beseitigen.

Versuche, die in einer mässigen Mehrzugabe sowohl von CaCl_2 -Lösung, als auch von Testlösung bestanden, blieben auf die Gerinnungszeiten ohne erheblichen Einfluss. Natürlich nur in dem Masse, als sie keine bemerkenswerte Verdünnung oder den Effekt einer molekularen Hemmung verursachten.

Die Normalkurven wurden ermittelt durch Verdünnung der Mischung Citrat-Plasma + Puffer (Verdünnung erfolgte mit physiologischer Kochsalzlösung).

Zusammenfassung der Versuchsanordnung:

0,1 ccm Citrat-Plasma + 1,9 ccm Veronal-Acetat-Puffer, pH 7,6
von dieser Mischung:

0,1 ccm + 0,1 ccm Testlösung + 0,1 ccm m/40 CaCl_2 -Lösung

3. E r g e b n i s s e

=====

Im Folgenden sollen aus den entsprechenden Wertetabellen und den danach entstandenen Kurven die Ergebnisse der Versuche festgelegt werden. Hierzu stehen jeweils zwei Auswertungen zur Verfügung:

Die eine Kurve (Kurve 1) stellt eine Zusammenfassung dar von jeweils über 160 Einzelresultaten der ersten 7 Tage vom dies natalis (d.n.) an gerechnet bei der Wöchnerin und beim Neugeborenen.

Die andere Kurve (Kurve 2) ist die Darstellung der verschiedenen Gerinnungszeiten bei jeweils einer bestimmten Kreisenden bzw. Wöchnerin und deren Kind; ebenfalls vom d.n. bis 7.Tag p.p. (post partum) an gerechnet.

An 20 Hausschwangeren der Universitäts-Frauenklinik Erlangen wurden Untersuchungen des Venenblutes ausgeführt. Es handelt sich dabei um die Zeit von 9 Wochen a.p. bis 24 Stunden a.p. . Jeder Wert der 3 untersuchten Faktoren wurde dreifach bestimmt. Die hier aufgezeichneten Zahlenwerte entsprechen dem Mittelwert.

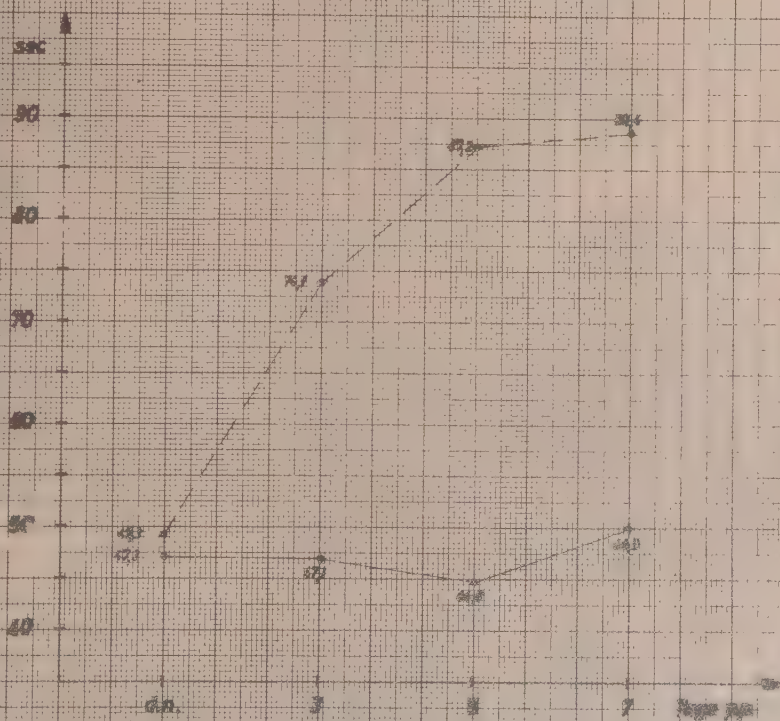
Die Normalkurven sollen die gegenseitige Beeinflussung von Konzentration der Gerinnungsfaktoren und Gerinnungszeit darstellen.

Kurve 1/P und Kurve 1/S (Seite 20a):

Während der Schwangerschaft ist trotz erheblicher Schwankungen eine zunehmende Verkürzung der Prothrombinzeit feststellbar.

In Wochenbett sinkt bei der Mutter die Prothrombinzeit bis zum 5. Tag p.p. ab, um am 7. Tag leicht anzusteigen. Gegensätzlich dazu verhält sich die Prothrombinzeit beim Neugeborenen, wo ein enormer Anstieg erst am 5. Tage zum Stehen kommt.

PROTHROMBIN



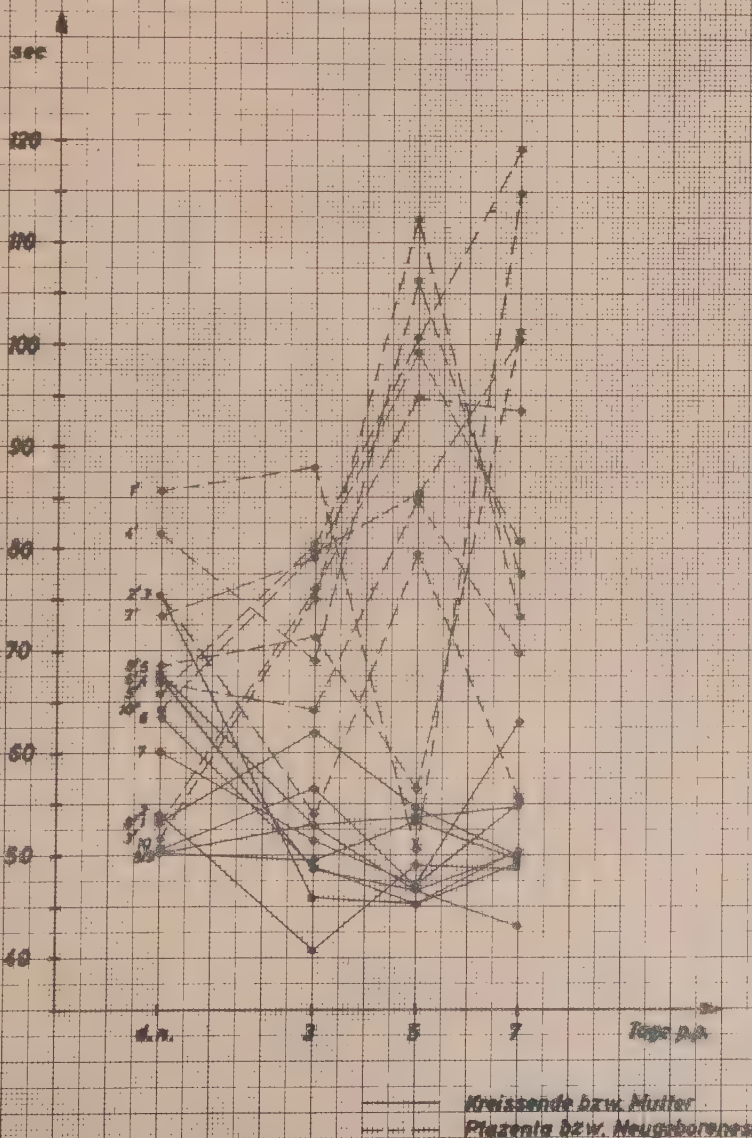
———— Neonatal Serum Prothrombin
 - - - - - Placenta Serum Neonates

Kurve 2/P:

Zum grössten Teil entsprechen die Ergebnisse dieser Tabelle den vorigen. Auch hier bei Neugeborenen der enorme Anstieg der Prothrombinzeit, hauptsächlich am 5. Tage; bei einigen wenigen verzögert sich dies bis zum 7. Tag. Bei fast allen aber ist an den Tagen vor diesem Anstieg eine starke Verkürzung der Prothrombinzeit zu verzeichnen; diese niederen Werte erreichen fast die des mütterlichen Venerblutes. Letztere sind denen der Kurve 1/P absolut gleichzusetzen: Nach Gestation Absinken der Prothrombinzeit mit leichtem Anstieg am 7. Tage.

PROTHROMBIN

E) Kreisende - Wöchnerin / Plazenta - Neugeborenes
(Mittelwerte)

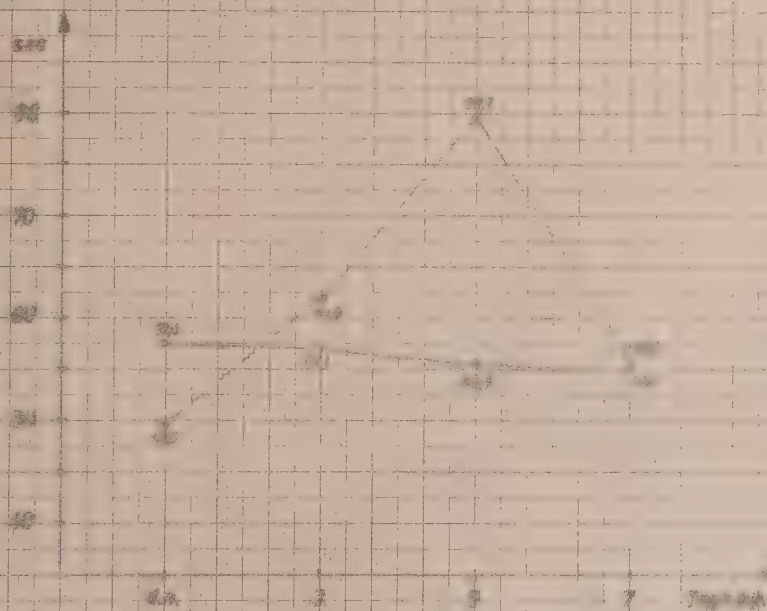


Kurve 1/V und Kurve 1/S (Seite 20a):

Während der Schwangerschaft läuft die Kurve für Faktor V der für Prothrombin fast parallel. Damit kommt es auch hier für die Dauer der 9 Wochen a.p. zu einem Abfall der Faktor-V-Zeit.

Bei der Wöchnerin fällt die Faktor-V-Zeit im geringen Grade ab, während es beim Neugeborenen zu einem erheblichen Anstieg bis zum 5. Tage kommt. Danach sinkt die Faktor-V-Zeit am 7. Tage beinahe ebenso steil wieder ab.

FAKTOR V



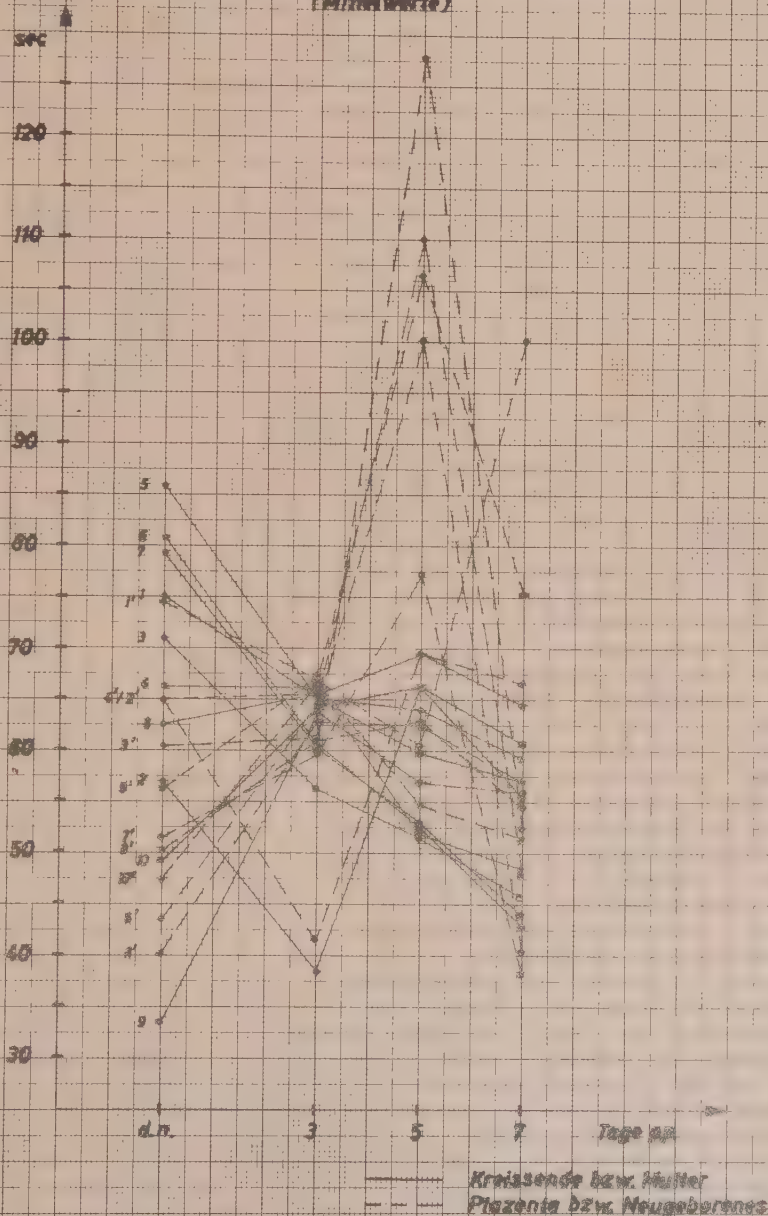
— Krautende bzw. Blühenzeit
 --- Pflanzen bzw. Reifezeit

Kurve 2/V:

Die Ergebnisse dieser Kurve bestätigen das Gesagte in vollem Umfang: bei der Wöchnerin Absinken der Faktor-V-Zeit; beim Neugeborenen Verlängerung der Faktor-V-Zeit bis zum 5. Tag, Abfall am 7. Tag.

FAKTOR V

E) Kreisende - Wöchnerin / Plazenta - Neugeborenes
(Mittelwerte)

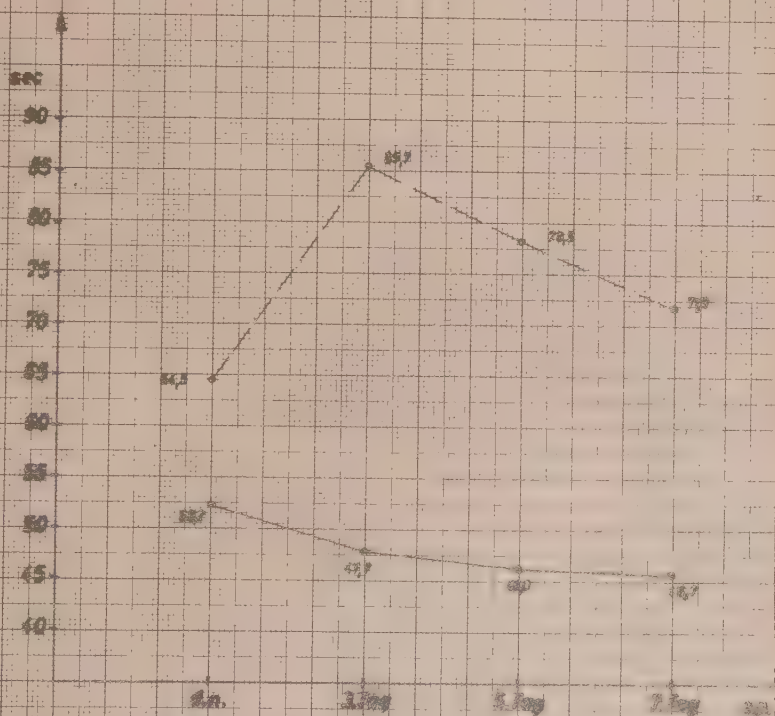


Kurve 1/VII und Kurve 1/S (Seite 20a):

Im Verlaufe der Schwangerschaft kann man einen den beiden anderen Faktoren entsprechenden Verlauf annehmen, der sich auch hier in einer zunehmend verkürzten Faktor-VII-Zeit ausdrückt.

Auch nach der Geburt richtet sich der hier zu besprechende Faktor nach den beiden vorgenannten: bei der Wöchnerin ein geringes Absinken der Faktor-VII-Zeit, beim Neugeborenen starker Anstieg mit dem Maximum am 3. Tag p.p. und folgendem Abfall.

FAKTOR VII



Kreisende bzw. Wochenin

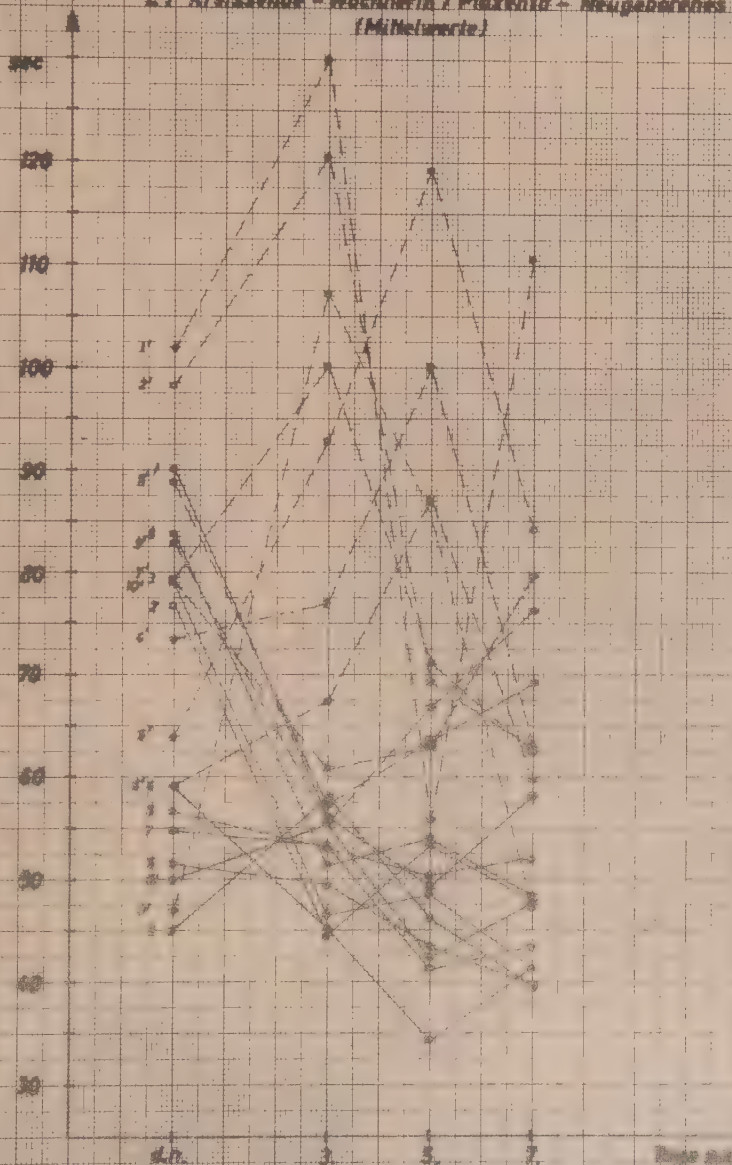
Plazenta bzw. Neugeborenes

Kurve 2/VII:

Beide Kurven zeigen fast völlige Übereinstimmung: sowohl die der Wöchnerin durch das Absinken, als auch die des Neugeborenen durch den Anstieg und darauffolgenden Abfall der Faktor-VII-Zeit. Nur ist bei letzterem das Maximum der Faktor-VII-Zeit teils am 3. und teils am 5. Tage festzustellen.

FAKTOR VII

E) Kreisende - Wöchnerin / Plazenta - Neugeborenes
(Mittelwerte)



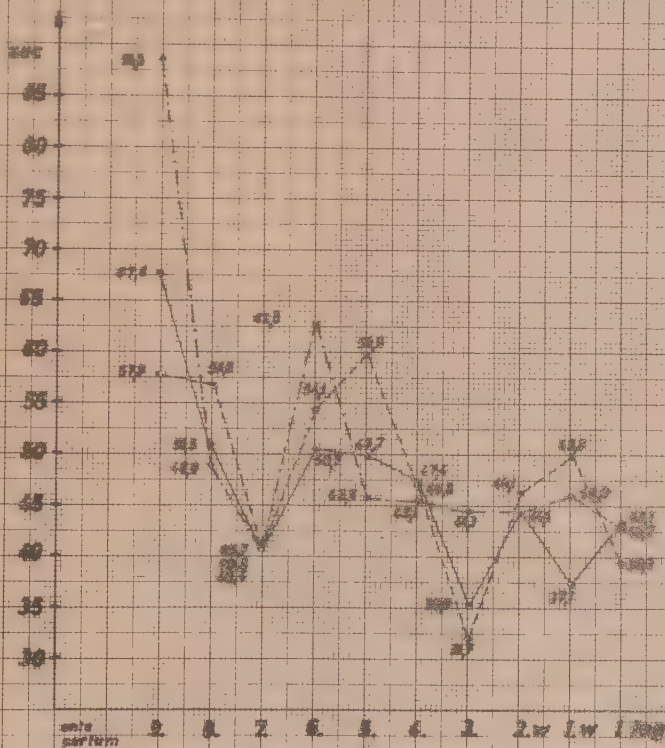
— Kreisende bzw. Mutter
- - - Plazenta bzw. Neugeborenes

Kurve 1/S:

Alle drei untersuchten Faktoren zeigen in der Schwangerschaft von der 9. Woche a.p. bis zu 24 Stunden a.p. ein Absinken der Gerinnungszeit. Die Kurven liegen auch etwa im gleichen Wertbereich.

HAUSSCHWANGERE

Prothrombin - Faktor V - Faktor VII



Kurve 1/U:

Etwa vom Beginn der Eröffnungsperiode (zu diesem Zeitpunkt wurde das Blut bei Kreissenden abgenommen) bis zum 7. Tag p.p. zeigt das Plasma in allen 3 Fällen einen geringen Abfall der Gerinnungszeit. Die Kurven laufen fast parallel bis auf den leichten Anstieg der Prothrombin-Kurve am 5. Tag. Prothrombin und Faktor VII liegen auf dem gleichen Wertungsniveau, während Faktor V demgegenüber für den ganzen Verlauf der Kurve einen um etwa 10 Sekunden höheren (längeren) Abstand hält.

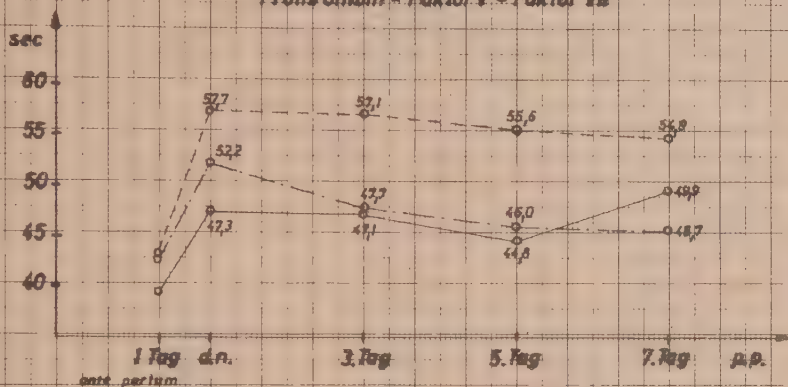
Kurve 2/U:

Beim Neugeborenen ist ein steiler Anstieg der fast parallel laufenden Kurven für Prothrombin und Faktor V bis zum 5. Tag zu verzeichnen. Während nun die Prothrombinkurve auf fast gleichen Werte stehen bleibt, sinkt die Kurve des Faktor V steil ab.

Die Werte für Faktor VII zeigen während dieser Zeit einen geringen, aber successiven Abfall der Gerinnungszeit. Ausserdem ist ein bei allen Faktoren gleichmässig vorhandener Sprung der Werte zwischen den Untersuchungen 24 Stunden a.p. und denen bei Beginn der Eröffnungsperiode im Sinne einer Verlängerung um rund 10 Sekunden auffällig.

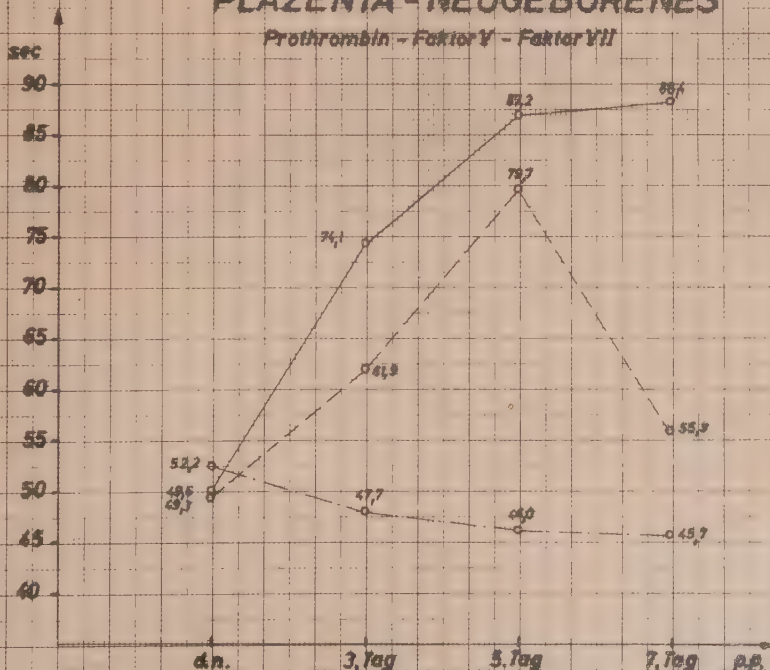
KREISSENDE - WÖCHNERIN

Prothrombin - Faktor V - Faktor VII



PLAZENTA - NEUGEBORENES

Prothrombin - Faktor V - Faktor VII

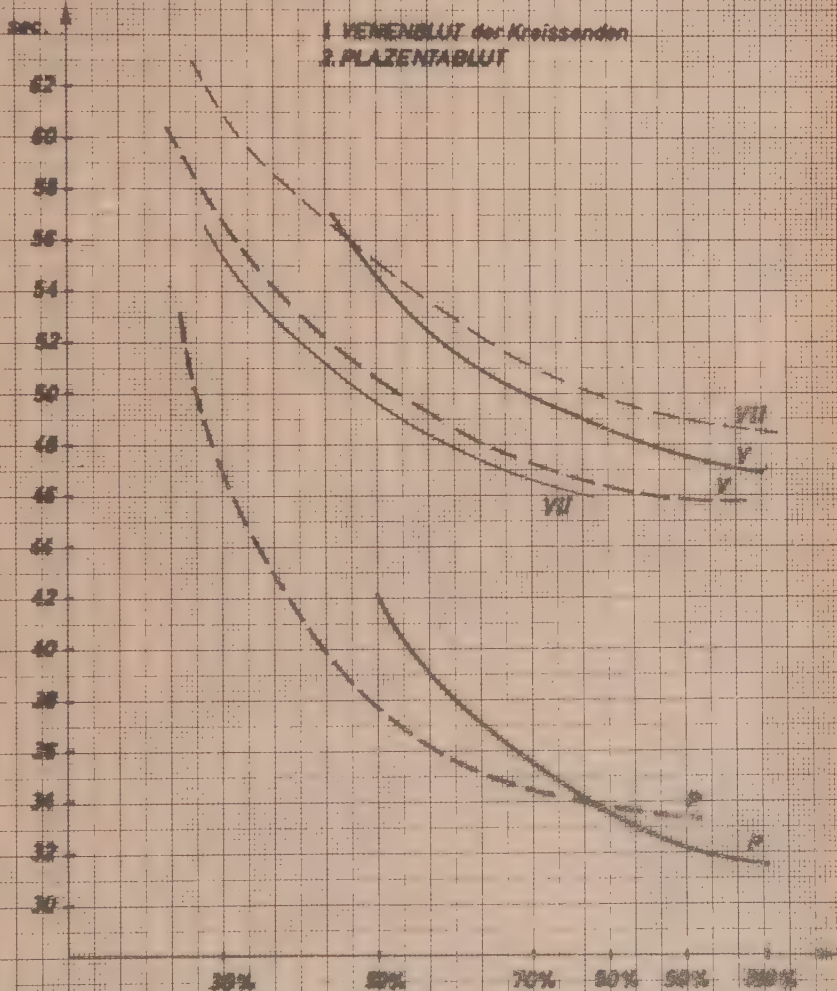


• Prothrombin
• Faktor V
• Faktor VII

Normalkurven (3 U):

An Hand von jeweils rund 35 Verdünnungsreihen wurden Normalkurven für Venenblut von Kreisenden und deren Plazentablut aufgestellt. Die Kurven zeigen alle einen hyperbelähnlichen Verlauf.

NORMALKURVEN



P ——— PROTHROMBIN
 V ——— FAKTOR V
 VII ——— FAKTOR VII

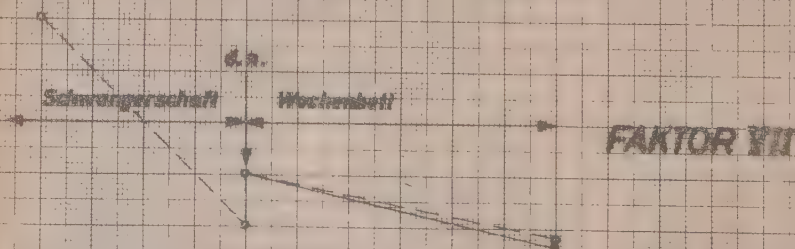
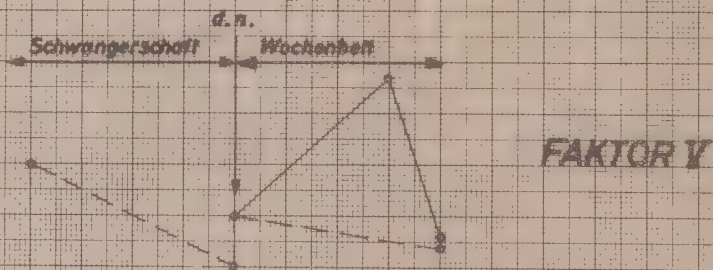
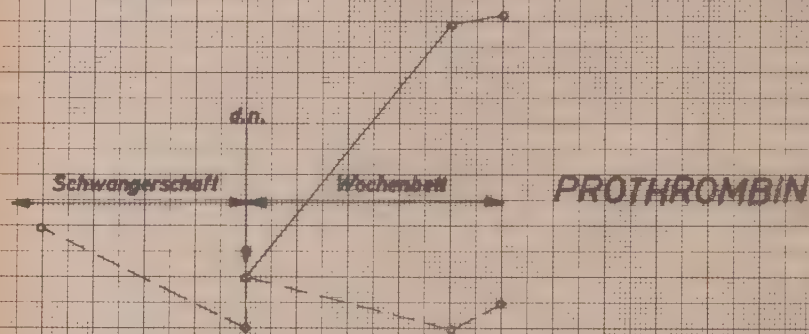
ausgelegene Kurve — Plazentablut
 unterbrochene Kurve — Venenblut der Kreissenden

4. Diskussion der Ergebnisse:

=====

Um eine bessere Übersicht zu gewährleisten, soll ein einfaches Schema (gleich bedeutend einer zeichnerischen Darstellung von Absinken und Ansteigen des entsprechenden Faktors während einer bestimmten Gestationsperiode ohne Bezug auf Werte (dabei wurde trotzdem versucht in etwa den Wert-Unterschieden Rechnung zu tragen)) die Veränderungen der Gerinnungszeiten für Prothrombin, Faktor V und Faktor VII während der Schwangerschaft, der Geburt, dem Wochenbett und den ersten Tagen des Neugeborenen in groben Umrissen veranschaulichen.

Kurven siehe umseitig.



Die Untersuchungen umfassen die Zeit
2 Wochen ab - 7 Tage pp

--- MUTTER
— KIND

Die Verkürzung der Gerinnungszeit bedeutet in unserer Versuchsanordnung, dass dieser bestimmte Faktor in erhöhtem Masse produziert, zumindest aber in das Blut abgegeben wird.

Umgekehrt entspricht eine Verlängerung der Gerinnungszeit einem Mangel im strömenden Blut an dieser Gerinnungssubstanz.

Während der Schwangerschaft werden bis zur Geburt alle 3 Faktoren in steigenden Mengen in das Blut abgegeben. Es erscheint dies als eine prophylaktische Massnahme des Körpers, der sich - vielleicht über eine hormonelle Umstellung (diese Hypothese gewinnt durch zahlreiche Arbeiten, die über eine schnelle, hormonell bedingte Regulation von Gerinnungsfaktoren berichten, immer mehr an Wahrscheinlichkeit) - auf die stattfindende Geburt und dem damit zu erwartenden erhöhten Blutverlust einzustellen sucht. Diese Einstellung muss aber nicht unbedingt hormonell - etwa von dem Bestand des Corpus luteum - abhängig sein. Diese Reaktion ist nämlich schon eine logische Folgerung des Zusammenwirkens des mütterlichen Organismus einerseits, und des in seiner Funktionstüchtigkeit für das extrauterine Leben noch völlig insuffizienten kindlichen Organismus andererseits. Ist die Leber des ungeborenen Kindes noch nicht in der Lage Gerinnungssubstanzen selbständig zu bilden, so besteht eben die Notwendigkeit davon aus dem durchfliessenden mütterlichen Blut soviel zu entnehmen, als Speicherungsmöglichkeiten bestehen, um so für Bedarfsfälle in den ersten 5 Tagen (die Zeitangabe entnimmt der Verfasser den eigenen Versuchen) gerüstet zu sein. Um aber auf der anderen Seite den eigenen Bedarf nicht zu vernachlässigen, muss die mütterliche Leber vermehrt die Gerinnungssubstanzen produzieren. Sind nun die für Gerinnungssubstanzen produzieren. Sind nun die für Gerinnungssubstanzen bei jedem Kind individuell vorgesehenen Speicher aufgefüllt - da dies wahrscheinlich hauptsächlich im RES geschehen wird, dürfte die absolute Menge der zu

speichernden Substanzen gross sein; aber die Anzahl der verschiedenen Stoffe, die das Kind für die ersten Lebens-tage braucht, ohne sie noch selbst herstellen zu können, ist ebenfalls beträchtlich - , dann werden die über-schüssig produzierten Gerinnungssubstanzen ihre Konzen-tration im Blut erhöhen: die Gerinnungszeit wird kürzer werden. Vielleicht ist die Gestation und ihre Folgen auf den Gesamtorganismus selber der adäquate Reiz für die Le-ber ihre Produktion an Gerinnungssubstanzen wieder einzu-schränken: als Ausdruck dafür der leichte Anstieg der Ge-rinnungszeiten am 5. Tag p.p. .

Beim Neugeborenen scheint entweder die benötigte Menge an Faktor VII-Substanz gering zu sein, oder aber diese eine besondere Affinität für das kindliche Gewebe zu besitzen und sich deshalb in erhöhtem Masse einzulagern. Trotz der grossen Bedeutung des Faktor VII für die normale Blutgerin-nung, was durch das Krankheitsbild der symptomatischen Hypokonvertinämie deutlich wird, ist ein hereditärer Faktor VII-Mangel selten beschrieben worden (1951 erstmals von ALEXANDER, GOLDSTEIN, LANDWEHR und COOK beschrieben, später auch von OWREN, HJORT, NEWCOMB und AAS, JÜRGENS, JENKINS, ACKROYD, HICKS und von van CREVELD, VEDER und BLANS). Eine ausgesprochen milde Form eines hereditären Mangels an Faktor VII ist von KOCH, SCHULITZE, SCHWICK und BELLER diagnostiziert worden. Eine kombinierte Form eines Faktor-VII-Mangels zusammen mit einem Prothrombinmangel wurde von WITTE beobachtet.

Die vermutliche Aufgabe des Faktor VII besteht nach WITTE, S. und DIRNBERGER, P. in einer Verkürzung der Aktivierungszeit des Prothrombins; dies geschieht unabhängig von der Konzen-tration des Faktor V. Wie bereits erwähnt, sehen J. JÜRGENS und KOLLER die Faktor VII-Wirkung allein in der Aktivierung der Gewebsthrombokinasen.

Bemerkenswert hierbei ist, dass die Erniedrigung des Faktor VII infolge seiner wesentlich grösseren Empfindlichkeit weitaus stärker und auch rascher erfolgt, als die Verminde-

rung an Prothrombin und z.B. auch an Faktor X gar IX (JÜRGENS, BELLER).

Die Tatsache, dass OWREN eine Hämophilie auf Grund eines Faktor V-Mangels beschrieben hat, deutet auch auf dessen erheblichen Einfluss für den Gerinnungsablauf hin. Dieser Mangel ist nun auch beim Neugeborenen innerhalb der ersten 5 Tage vorhanden. Die nachfolgende Verkürzung der Gerinnungszeit lässt sich nur auf das Einsetzen einer normalen Lebertätigkeit zurückführen.

MARKUS VEST schreibt in seiner "Physiologie und Pathologie des Neugeborenenikterus" betitelten Arbeit:

"Dass auch die Bromsulphaleinausscheidung im Neugeborenenalter nach unseren Untersuchungen mangelhaft funktioniert, steht in Übereinstimmung mit den Befunden von MOLLISON und CUTBUSH; YUDKIN und GELLIS; OBRINSKY, DENLEY und BRAUER und Anderen und passt in dieses Bild einer sich auf verschiedene Fermentsysteme erstreckenden Insuffizienz, bzw. noch ungenügenden Funktion der Leber des Neugeborenen. Ein weiteres Beispiel dafür ist die verminderte Bildung von Prothrombin, bzw. Prothrombinogen (QUICK und HUSSEY) und Faktor VII (VEST und MEYER). Unmittelbar nach der Geburt wird diese Insuffizienz durch Vitamin K-Mangel noch akzentuiert (COLLENTINE und QUICK), doch braucht es danach Wochen, bis die Faktor-VII-Aktivität Erwachsenenwerte erreicht, während dies beim Gehalt an Prothrombin im Blut sogar erst Ende des ersten Lebensjahres der Fall ist."

Diese Ansicht untermauert der vorgenannte Autor in der gleichen Arbeit: Basierend auf den Untersuchungen von ROSENTHAL und WHITE wird heute hauptsächlich Phenoltetrabromphthaleinnatrium-sulfonat, das sogenannte Bromsulphalein, als Testsubstanz verwendet, das innerhalb 2 Stunden zu 85% in der Galle ausgeschieden wird, und von dem nur Spuren im Urin erscheinen. Nach dem Vorschlag von ROSENTHAL und WHITE wird meist nicht mehr die Ausscheidung mit der Galle, sondern das Verschwinden des Farbstoffes aus dem Blut verfolgt.

HERLITZ fand mit dieser Probe bei Neugeborenen eine stark erhöhte Farbstoffretention. Dieses längere Zeit unbeachtete Resultat wurde von MOLLISON, CUTBUSH, YUDKIN und GELLIS bestätigt.

Versuche mit dem Bilirubintest die Leberfunktion der Neugeborenen zu prüfen, führten erst durch die von WEECH, VANN und GRILLO ausgearbeitete Berechnungsweise zu brauchbaren Ergebnissen: sie zeigten deutlich eine beeinträchtigte Bilirubinausscheidung.

An den Ergebnissen der Leberteste mit Glutaminsäure-Oxal-essigsäuretransaminase wird in der eben genannten Arbeit bewiesen, dass kein Anhaltspunkt für einen Leberzellenschaden beim normalen, reifen oder unreifen Neugeborenen vorhanden ist.

So erhebt sich aber die Frage: warum fällt die Prothrombin-kurve dann nicht parallel mit der Faktor-V-Kurve ab? Das Prothrombin wird mit Hilfe von Vitamin K in der Leber aufgebaut. Die Anwesenheit von Vitamin K ist aber von der Produktion des Bacterium coli abhängig, das zu diesem Zeitpunkt auf Grund der Nahrungszusammensetzung den Darm noch nicht besiedelt hat. Die geringe gespeicherte Menge von Vitamin K würde jedoch für eine sparsame Produktion von Prothrombin ausreichen.

Die Kurven 3/U (Seite 22a) geben durch ihren Verlauf und die Änderung ihrer Steigerung Aufschluss über die Verhaltungsweise der beiden Koeffizienten: Gerinnungszeit und Konzentration, wenn einer von ihnen seine Grösse ändert.

Danach gilt grundsätzlich sowohl für die Wöchnerin, als auch für das Neugeborene bei allen drei bestimmten Faktoren, dass eine grosse Änderung auf der Abszisse (Konzentration) im unteren Bereich der Kurve eine kleine Änderung auf der Ordinate (Zeit) nach sich zieht. Während umgekehrt im oberen Bereich eine geringe Änderung des Abszissenwertes eine starke Erhöhung des Ordinaten-Wertes bedingt.

Für unsere Frage heisst dies: eine erhebliche Verschiebung der Gerinnungs - F a k t o r e n in den oberen Konzentrationsbereichen des Plasmas hat nur eine geringe Verlängerung der Gerinnungs z e i t zur Folge, während in den niederen Konzentrationsbereichen schon eine Veränderung um wenige Prozente bedeutsame Folgen zeitigt im Sinne einer erheblichen Verlängerung der Gerinnungszeit.

Verschieden sind nur die Grenzpunkte der beiden Konzentrationsbereiche. Diese Punkte liegen praktisch dort, wo der sich der Abszisse asymptotisch nähernde Schenkel der Hyperbel die erste erhebliche Veränderung seiner Steigung erfährt. Diese Punkte liegen etwa wie folgt:

	Kreissende	Kind
Prothrombin:	50 - 60%	80 - 90%
Faktor V:	60 - 70%	rd. 80%
Faktor VII:	70 - 80%	70 - 80%

Der Vergleich dieser Punkte scheint eine Basis dafür zu sein, dass die von Faktor VII benötigte Menge gering ist bzw. ausreichend vom Kind gespeichert werden kann. Im Gegensatz dazu ist das Gerinnungssystem des Kindes nicht in der Lage mangels eigener Produktion eine hohe Konzentration von Prothrombin und Faktor V zu halten; unterstrichen wird dies durch den relativ steilen Anstieg der Kurven.

5. Ergebnisse anderer Autoren

An dieser Stelle soll kurz eine Aufstellung der Krankheiten erfolgen, die bisher als sicher für hämorrhagische Diathesen beim Säugling erkannt wurden:

A) Mangel an Fibrinogen:

- a) erworbene, sekundäre Fibrinogenopenie
- b) konstitutionelle, angeborene Fibrinogenopenie
- c) konstitutionelle, angeborene Afibrinogenämie
- d) Dysproteinämie

B) Mangel an Thrombokinasen: Morbus Werlhof (Wuhrmann) Morbus Albers-Schönberg

C) Mangel an Vitaminen:

- a) Vitamin C (Skorbut)
- b) Vitamin P
- c) Vitamin K; Ursachen:

- | | |
|--------|--|
| von | ca) steriler Darminhalt des Neugeborenen |
| Seiten | cb) gestörte Resorption bei Stauungsikterus |
| des | cd) Zöliakie (wegen gestörter Resorption des |
| Kindes | Fettes, das zusammen mit Vitamin K |
| | resorbiert wird) |
| | cd) geschädigte oder vorübergehend versagende Leber |
| | (durch Ausfall von Prothrombinlieferung): |
| | 1/ Stauungsikterus (wegen Gallemangel keine |
| | Fettresorption) |
| | 2/ akute, gelbe Leberatrophie |
| | 3/ Icterus catarrhalis |
| | 4/ Icterus gravis neonatorum (z.B. Erythroblastose) |
| | 5/ Glykogenspeicherkrankheit (FANCONI) |
| von | ce) diätetische oder umweltsbedingte Insuffizienz d.M. |
| Seiten | cf) krankhafte Zustände der Mutter: |
| der | gehäuftes Auftreten bei eklamptischen Müttern |
| Mutter | (von Reuss); ebenso bei Riesenkindern, bei |
| | schweren Geburten (JAVERT, SALOMONSEN u.a.); |

durch Narkose: als Folge Trinkfaulheit am
am 1. Tag und damit spätere Darmbesiedlung.

D) Blutungen auf Grund von Gefässanomalien:

(soweit sie nicht schon beim Vitamin-Mangel aufgeführt
wurden)

a) Purpura

aa) Morbus Schönlein

ab) Morbus Henoch

b) Morbus Osler

E) Blutungen auf Grund fehlender spez. Plasmaproteine:

a) Hämophilie A (Fehlen des antihämophilen Globulins)

b) Hämophilie B (Fehlen des Christmas-Faktors)

c) Para Hämophilie OWREN (Fehlen des Faktor V + VII)

d) Kongenitaler Faktor VII-Mangel (ALEXANDER)

e) Stuart-Prower-Defekt

f) PTA-Mangel

g) Hagemann-Defekt

F) Vermehrung gerinnungshemmender Faktoren.

Dieser Übersicht seien noch einige interessante Forschungser-
gebnisse anderer Autoren hinzugefügt:

JÜRGENS und GEBHARDT berichten, dass nach Versuchen an ent-
leberten Gänsen das Knochenmark und nicht die Leber Bildungs-
stätte des Fibrinogens sei. Dieses Ergebnis unterstreicht
die Ansicht, dass die Gerinnungsfaktoren V und VII auch in
Leber und Knochenmark gebildet werden. Ein weiterer Beweis
könnte die bei Morbus Albers-Schönberg auftretende hämorrhagi-
sche Diathese sein; allerdings ist hier auch eine starke
Thrombopenie vorhanden, die einen Mangel an Thrombokinasen
bedingt.

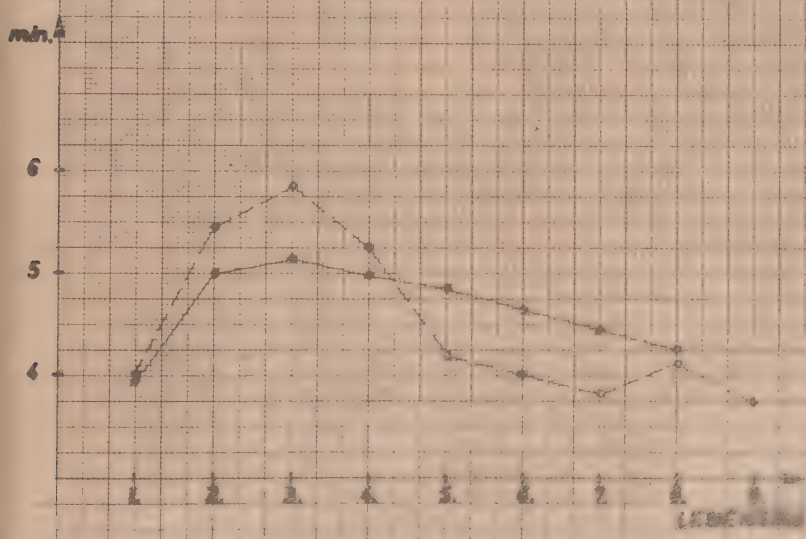
RISAK bezeichnet das RES als Entstehungsort des Fibrinogens.
Nach Versuchen von RODDA ist die Gerinnungszeit des Blutes
beim Neugeborenen verlängert; das Maximum wäre am 5. Tage an-
zusetzen; vor dem 10. Tag kehren die Werte zur Norm zurück.
Dieses entspricht genau den Ergebnissen des Verfassers.

SALOMONSEN bestimmte die Gerinnungszeit bei gesunden Neugeborenen nach der Methode Bürker und brachte die Ergebnisse in Zusammenhang mit der Jahreszeit (siehe Abb.).

:

GERINNUNGSZEIT

nach
BÜRKER



—•— JANUAR - DEZEMBER

- - - - - JUNI - NOVEMBER

PARSON und HAWSLEY haben festgestellt, dass beim Neugeborenen die Zahl der kernhaltigen roten Blutkörperchen direkt proportional zum Zeitpunkt der Frühgeburt ist. Sie nehmen das Maximum der Anpassungsstörung am 4. Tage p.p. an.

Während ADANT, HERMAN und WISSOCQ eine durch Schockeinwirkung hervorgerufene Aktivierung des fibrinolytischen Systems, und die Wirkung von Lysokinasen, die nach PHILLIPS, BUTLER und TAYLOR vermehrt in der Plazenta und Dezidua vorkommen, annehmen, wurde eine gesteigerte fibrinolytische Aktivität im Sinne von freiem Fibrinolysin während der Geburt von P. ELSNER nicht festgestellt.

HAISE stellte eine Steigerung der Fibrinolyse durch Adrenalin fest, PERLICK eine Hemmung durch Acetylcholin, Prostigmin und Phenothiazine. Ebenfalls eine zunehmende Fibrinolyse während der Schwangerschaft beschreiben HEDIN, MARGULIS, LUZADRE, HODGKINSON, RATNOFF, COLOPY, PRITCHARD und H. W. NIESERT.

Versuche von BUTLER, GRAFF und GRAFF mit Serumtrypsin-Inhibitor ergaben eine Steigerung im Verlaufe der Graviditäten.

Durch Arbeiten von KRAUL e.a. wurde ein Ansteigen des Fibrinogens am Ende der Gravidität (500 mg %), ein Absinken nach der Geburt (400 mg %), und wiederum ein Anstieg (1000 mg %) im Wochenbett erfasst.

Experimentell verabreichte Streptokinase löst eine gesteigerte fibrinolytische Aktivität aus. Dabei kommt es zu einer Verminderung des Profibrinolysins, des Antifibrinolysins und des Fibrinogens. (JOHNSON und TILLET).

Verabreicht man Staphylokinase i.v., so tritt eine so starke Fibrinolyse auf, dass es zur Hypofibrinogenämie kommt. Auch hier Abnahme des Fibrinolysins und Antifibrinolysins, sowie der Gerinnungsfaktoren (LEWIS und FERGUSON).

Versuche von P. ELSNER mit Elektro-Schock ergaben, dass eine, wenn auch nur über Minuten dauernde, Aktivierung des fibrinolytischen Systems bei nachweisbarem freien Fibrinolysin mit einer hochgradigen Abnahme des Prothrombins und der Faktoren V und VII verbunden war.

Interessant im Rahmen dieser Arbeit dürfte auch der Entstehungsmodus einer A- bzw. Hypofibrinogenämie sein, den C.T.ASHWORTH und J.G.STOUFFER angeben:

Durch Einströmen von Thrombokinasen entweder aus der Plazenta, oder aber nach SCHNEIDER in Form von Fruchtwasser, kommt es zu einem überstürzt ablaufenden Gerinnungsvorgang mit der Abscheidung intravasaler Fibrinthromben und einem damit verbundenen erhöhten Verbrauch einiger wesentlicher Faktoren wie Prothrombin, Faktor V und Faktor VII. Das Endergebnis ist gleich jenem einer hochgradigen Aktivierung des fibrinolytischen Systems.

Wenn man bedenkt, dass die Gerinnungsfaktoren Prothrombin, Faktor V und VII Globuline sind, dürften hier auch die Untersuchungen über Serumproteine von Bedeutung sein.

Bei 28 gesunden Schwangeren war am Ende der Gravidität der Serum-Gesamteiweiss-Spiegel im Mittel bei 6,1 g %, bei 30 gesunden, nicht graviden Kontrollpersonen auf 8,04 g % (H.-E. LEVENS). Ebenso war im Verlaufe der Schwangerschaft beginnend mit der Einnistung eine zunehmende Albuminverminderung und eine Vermehrung der α und β -Globuline erkennbar.

Starke Verminderung der Albumine beim nephrotischen Symptomenkomplex und ein objektiv herabgesetzter Serum-Gesamteiweiss-Spiegel auf 5,74 g % war bei Nephropathia gravid. gegenüber den oben erwähnten Nichtgraviden und gesunden Schwangeren festzustellen. (LEVENS)

Dies könnte eine Erklärung für die Tatsache sein, dass der Verf. bei Fällen von Nephropathia gravid. erhöhte Gerinnungswerte fand, wobei der oft vorliegenden Leberschädigung bei den Toxikosen auch eine Bedeutung zukommen dürfte.

Die Behauptung, dass im intervillösen Raum besondere gerinnungshemmende Mechanismen vorhanden wären, wurde durch Arbeiten von FRIEDBERG widerlegt.

UGO CIULLA und GIANNI SANTONI befassten sich bei 120 physiologischen Schwangerschaften, Geburten und Wochenbetten mit dem Verhalten des Faktors VII und des Prothrombins. Die Befunde zeigten einen progressiven Anstieg der Faktor VII-Werte während der Schwangerschaft bis zur Geburt mit einem Maximum am 3. und 4. Wochenbettstag. Die gleichzeitige Prothrombinbestimmung ergab nur eine geringe Erhöhung des Wertes im Wochenbett.

GARCEG stellte beim Neugeborenen in den ersten 24 bis 48 Stunden eine Verlängerung der Gerinnungszeit in 50% der Fälle fest.

Nach CARLOS SALAZAR de SOUSA, LOURDES LEVY, YULIA GESPO FERREIRA e.A. FERREIRA GOMEZ ist das Prothrombin beim Neugeborenen in den ersten 24 bis 48 Stunden normal oder wenig vermehrt. Es tritt nur eine geringe, vorübergehende Fibrinopenie auf. Durch Lipoproteide, die als Thromboplastin-Aktivierungsmittel anzusehen sind, tritt eine Normalisierung des Prothrombinspiegels ein (GARCEG).

F. K. BELLER fand bei der Untersuchung der Gerinnungsverhältnisse bei der Schwangeren und beim Neugeborenen folgendes:

Während der Schwangerschaft eine Zunahme von Prothrombin und Faktor VII, wobei Faktor V kaum gestiegen oder normal war. Diese Ergebnisse stimmen mit denen von SCHUIJTZE und SCHWILCK überein:

Im Nabelvenenblut war das Prothrombin und Faktor VII vermindert, während Faktor V meist normal, manchmal vermindert war.

Nach den Beobachtungen von BELLER ergeben sich deutliche Unterschiede bei den Untersuchungen zwischen Nabelvenenplasma und Gesamtblut. Die Werte im Gesamtblut sind länger als im Plasma und länger als sie im Bezug auf die Normalwerte, gemessen an Erwachsenen und im Cumarinblut, sein dürften. Er gibt als mögliche Erklärung eine Verschiebung der Konzentrationsverhältnisse durch die Polyglobulie des Neugeborenenblutes an. Eine Ausnahme hiervon bilde der Faktor V.

Beim Neugeborenen ist Prothrombin und Faktor VII am 1. und 2. Tage sehr niedrig, Faktor V ist nur seltener erniedrigt; wenn überhaupt dann vorwiegend am 1. Tag.

BELLER weist auf die Besonderheit hin, dass im Gegensatz zu Faktor VII und Prothrombin eine sehr schnelle Normalisierung des Faktor V-Spiegels stattfindet.

Im Wochenbett fand Beller eine Normalisierung der mütterlichen Werte des gesamten Prothrombinkomplexes in den ersten Wochenbetttagen, wobei unter Prothrombinkomplex die Faktoren der ersten Phase ohne Vorphase verstanden wird.

Der gleiche Autor bringt weiterhin folgenden Hinweis:

"Da man weiss, dass die Verweildauer von Prothrombin im Kreislauf etwa 3 Tage beträgt (De NICOLA, MC.GINTY und STEFANINI), könnte man annehmen, dass die Hormonproduktion der Plazenta für die Konzentrationserhöhung eine Rolle spielt." BELLER hält also ebenso wie der Verf. eine indirekte Beeinflussung der Gerinnungswerte über hormonelle Faktoren für möglich.

Experimentelle Beeinflussung der Gerinnungswerte durch Hormone werden von BAJUSZ et al., FUKAS und ADRIANOS, GAEHTGENS und ADAMS, MARCHESI und MARTZY und FRANCESCO, ADAMS, VAVIANO, FERRARIS berichtet.

Die zwei am meisten vertretenen Ansichten, welche eine Erklärung der Hämorrhagie beim Säugling versuchen, sind die der traumatischen Veränderung und die einer beeinträchtigten Leberfunktion.

HAY, HUDSON und RODGERS sahen bei einer VITAMIN-K-Prophylaxe bei der Mutter keine Veränderungen der Hämorrhagien beim Neugeborenen.

OPPENHEIMER konnte bei 32 Fällen von hämorrhagischen Syndrom beim Neugeborenen keine Prothrombinverminderung feststellen.

BELLER konnte bei manifesten Blutungen nicht nur normale Gerinnungszeiten, sondern sogar eine Übergerinnbarkeit nachweisen.

BELLER zitierte eine von JAVERET et al. vertretene Ansicht, die besonders im Zusammenhang mit der Arbeit vom M. VEST interessant ist. Diese Ansicht beruht auf Untersuchungen mit der Thromplastinzeit:

Es ist bekannt, dass beim Foeten das Blut der Umbilicalvene nur zum geringen Teil durch die Leber fließt. Erst nach der Abnabelung beginnt die Zirkulation, die aber um vollständig in Gang zu kommen, einige Tage benötigt. Javeret nimmt nun an, dass Bilirubin durch die mangelnde Leberpassage nicht abgebaut und in Parallele dazu Prothrombin nicht gebildet werde. Später soll das Absinken des Bilirubinspiegels mit der Prothrombinsynthese parallel laufen.

M. VEST fand einen deutlichen Anstieg von Bilirubin beim Neugeborenen, der auf ein Unvermögen der kindlichen Leber Bilirubin mit Glucuronsäure zu koppeln und damit ausscheidungsfähig zu machen, beruht.

Die Erklärung für die gesteigerte Prothrombinbildung während der Schwangerschaft wird durch BOEHRINGER-SCHERB in einer Funktionssteigerung der Leber gesehen.

6. Stellungnahme zum Thema:

=====

Mit den Fortschritten der chemisch-pharmazeutischen Industrie besserten sich auch die therapeutischen Aussichten für dieses hämorrhagische Syndrom der Neugeborenen. Diese Therapie bestand jedoch meist nur in einer Erhöhung der Blutkonzentration e i n e r der Gerinnungssubstanzen. So haben H. PIGEAUD, H. GABRIEL, ULLIES BARBAND, T. CHANDELLIER folgende Erfahrung gemacht: Sie verabreichten bei Frühgeburten und schwachen Neugeborenen in den ersten 5 Tagen 1 - 2 Ampullen "thrombine plasmatique" in 14 Fällen. Die Anwendung einer einzigen Ampulle täglich reichte aus, um die Verlängerung der normalen Gerinnungszeit zu bremsen. Wurden jedoch täglich 2 Ampullen appliziert, so konnte man eine erheblich stärkere Wirkung im Sinne einer gewaltigen Verminderung der Gerinnungszeit in den ersten 5 Tagen feststellen. Die Verringerung betrug im Mittel 35%.

GARCEG erhöhte im Gegensatz dazu durch Injektionen die Vitamin K-Reserven beim Neugeborenen. Er erreichte damit zwar eine Verminderung der physiologischen Hypoprothrombinämie, konnte aber nicht in allen Fällen die Hämorrhagien beseitigen.

Diese beiden Berichte bedeuten an sich genau das Gleiche: beide beinhalten eine Erhöhung des Thrombin-Spiegels; in dem einen Falle durch direkte Thrombinzufuhr, in dem anderen Falle durch eine verstärkte Prothrombinbildung. Diese Vorschläge dürften nach unseren heutigen Kenntnissen als überholt gelten und wegen der Thrombose-Emboliegefahr abzulehnen sein.

Bei Betrachtung der auslösenden Ursachen dieses hämorrhagischen Syndroms sollte man jedoch streng unterscheiden, dass ein Kephalohämatom bereits kurz nach der Geburt vorhanden ist, da es ja zumeist als rein traumatisch bedingt anzusehen ist, während Melaena, Hämatemesis und die anderen Anzeichen einer Hämorrhagie gewöhnlich erst am 3. - 5. Tage auftreten.

Das bedeutet, dass das Kephalohämatom tatsächlich nicht mit den in Kapitel 5 aufgeführten Tatsachen erklärt werden kann, während die anderen Blutungserscheinungen mit den experimentell gefundenen Tagen der stark erhöhten Gerinnungszeit übereinstimmen; natürlich mit Ausnahme von Faktor VII.

In diesem Zusammenhang seien die Untersuchungen von BAIER an 49 Neugeborenen mit Hämorrhagien erwähnt. Bei allen stellt er eine erhöhte Durchlässigkeit der Kapillaren fest; physiologischerweise ist diese beim Neugeborenen herabgesetzt. Vielleicht besteht hier eine Verbindung zur Pachymeningitis interna hämorrhagica chronica, bei der sich an der Innenfläche der Dura - meist über der Konvexität der Hemisphären - bindegewebige, gefäßhaltige Membranen befinden. Diese Membranen befinden. Diese Membranen sind durch die Ablagerung des Hämosiderins aus vielen kleinen Blutungen gefärbt. Nun ist es WALTHARD experimentell gelungen, an der Dura-Innenfläche bei B₁-Avitaminosen ähnliche Kapillarwucherungen zu erzeugen, wie man sie bei der Pachymeningitis findet.

Diese zuletzt angestellten Überlegungen beziehen sich natürlich nicht auf Kephalohämatome, die durch starke Gewalteinwirkung während der Geburt (Abscheerung bei engem Becken) und dadurch bedingte Schädelknochenverschiebungen mit folgenden Periostrißen (HAMPERI) entstanden sind.

Eine unserem heutigen Wissen entsprechende optimale Therapie dürfte in erster Linie allgemein in einer Substitutionstherapie der mangelhaft gebildeten Gerinnungsfaktoren bestehen. Dies geschieht durch die üblichen Massnahmen der Frischblut- und Frischplasmatransfusion, sowie die Applikation von Vitamin K₁, E und P - dessen Wirkung beruht auf einer Stimulierung der Prothrombinbildung, aber auch einer gesteigerten Produktion der Faktoren V, VII, IX, X und wahrscheinlich auch XI - und des Faktor V/Faktor VII-Konzentrates ACC 76 (Behring).

Bei der Transfusion handelt es sich jedoch keineswegs um eine indifferente Therapie. So können bei Vollbluttransfusionen

auf dem Weg einer Sensibilisierung Immunoantikörper an Erythrozyten, Leukozyten, und Thrombozyten auftreten. Auch plasmatische Antikörper, die sich gerinnungsphysiologisch auswirken, sind beschrieben worden (Hemmkörperphylie, DEUTSCH; Immunokoagulopathien, J. JÜRGENS).

Die Gefahr einer kritiklosen Anwendung von Vitamin K₁ besteht darin, dass es in gleicher Weise wie eine langdauernde Cortisontherapie in der Lage ist, thrombosefördernd zu wirken, wodurch zuweilen auch eine Embolie erzeugt werden kann.

Zu denken ist auch an die möglichen negativen Folgen bei Verabreichungen von Antikoagulantien zur Thromboseprophylaxe: Cumarine sind in der Schwangerschaft streng kontraindiziert, da die Substanzen auf den Foeten übergehen können. Nach den Mitteilungen von KOLLER sollen Totgeburten mit Hämorrhagien beobachtet worden sein.

Heparin und Heparinoide können dagegen mit Vorsicht, nach Angaben von JÜRGENS und BELLER, gegeben werden. Bei Einsetzen von Wehen unter der Behandlung sollte die Heparinwirkung erst 10 Minuten vor dem Partus durch Protaminsulfat unterbrochen werden, da während der Wehentätigkeit die Gefahr der Lungenembolie gross ist. Nach den Erfahrungen der Universitäts-Frauenklinik Erlangen ist aber grösste Zurückhaltung angezeigt. Es wurden im Wochenbett bei 2 Patientinnen schwere Blutungen erlebt nach Gabe von Heparin. Bei beiden Pat. trat eine Lungenembolie ein, die mit Liquemin und Eupaverin behandelt wurden. Bei einer Pat. kam es zu schweren Blutungen in die Brust, bei der anderen zu arteriellen Embolien in beiden Beinen.

Die schonendste Methode den kindlichen Organismus vor einem Mangel an Gerinnungsfaktoren zu bewahren, dürfte in einer sehr frühen Zufütterung von Nahrungsmitteln bestehen, die eine schnelle Keimbesiedelung des kindlichen Darmes gewährleisten.

7. Zusammenfassung:

=====

In rund 2800 Einzelergebnissen wurden die Gerinnungsverhältnisse in Bezug auf Prothrombin, Faktor V und Faktor VII bei Schwangeren, Kreissenden, Wöchnerinnen und Neugeborenen untersucht. Danach scheint der Mangel an Faktor V in den ersten Lebenstagen einen ganz erheblichen Anteil an der Entstehung des hämorrhagischen Syndroms der Neugeborenen zu haben.

LITERATURVERZEICHNIS:

=====

1. ACKROYD, J.F.: Brit. J. Haemat. 2 (1956), 357
2. ADANT, M., K.HERMAN und P.WISSOCQ:
Le Sang, XXXVII 4, 265, 1956
3. ALEXANDER: zitiert in FANCONI
4. ALEXANDER, B., GOLDSTEIN, R.,
LANDWEHR, G. und COOK, C.D.: J.clin.Invest.Vol. XXX 6, (1951),
596-608
5. ASHWORTH, C.T. und J.G.STOUFFER:
Amer.J.clin.Path. 26, 9, 1031, 1956
6. BAIER: zitiert in de SOUSA
7. BAJUSZ et al., FUKAS und
ADRUABISM GAETGENS und ADAMS,
MARCHESE und MARTZY und
FRANZESCO, ADAMS, VAVIANO,
FERRARIS: zitiert in BELLER (10.)
8. BELLER, F.K.: V. Kongreß Europ.Ges.Hämatol.,
Freiburg 1955,
Springer, Berlin 1956
9. BELLER, F.K., Koch und Mammen, E.: Blut II (1956) 112
10. BELLER, F.K.: Die Gerinnungsverhältnisse bei
der Schwangeren und beim Neuge-
borenen,
Joh. Ambr. Barth (Verlag) Leipzig,
1957
11. BIGGS, R. and R.M. Mac FARLANE:
Human Coagulation and its disorders
Oxford, 1953
12. BOEHRINGER-SCHERB, V.,: Zschr. Geburtsn. 125, 225 (1943)
13. BUTTLER, B.C., S.GRAFF and
A.B. GRAFF: Amer. J. Obstet.Gynec. 62, 506, 1951
14. CIULLA, U. e G. IURASCHI: Die fibrinolytische Aktivität des
aus Nabelschnurblut gewonnenen
Serums.
Ann. Ostetr. 76, 207-213 (1954)
15. CIULLA, U. e V. ROGNONI: Untersuchungen über die Gerinnungs-
faktoren im Nabelschnurblut.
Ann. Obstetr. 75, 677-684 (1953)
16. CIULLA, U. e G. SANTONI: Die Bestimmung des Faktors VII im
Nabelschnurblut.
Ann. Obstetr. 75, 1103-1107 (1953)
17. CIULLA, U. e G. SANTONI: Der Faktor VII in der Schwangerschaft
unter der Geburt und im Wochen-
bett.
Haematologica (Pavia) 38,
575-568 (1954)

16. COLLENTINE, G.E. and QUICK A.J.: The interrelationship of
Vitamin-K and Dicoumarin.
Amer.J.med. Sci. 222:7 (1951)
17. van CREVELD, S., VEDER, H. und
Blans, M.: Ann. Paediatr. (Basel) 187,
(1956), 373
18. DAHR, P.: Technik der Blutgruppen- und
Blutfaktorenbestimmung,
Stuttgart: Georg Thieme (1953)
19. DENNIG, H.: Lehrbuch der Inneren Medizin,
Stuttgart: Georg Thieme (1957)
20. DEUTSCH, H.: Die Hemmkörperphilie.
Springer, Wien (1950)
21. DIECKMANN, W.J.: Toxemia of Pregnancy,
C.V. Mosby Co., St. Louis (1952)
22. DUCKERT, F., FLÜCKIGER, F.,
MATTER, M. und KOLLER, F.: J. Soc. exper.Biol. a Med. 90
(1955) 17
23. EISNER, P.: Fibrinolyse in Schwangerschaft
und Geburt,
"Fortschritte der Geburtshilfe
und Gynäkologie",
Zürich 1957
24. FANCONI, G.: Die Störungen der Blutgerinnung
beim Kinde,
Thieme-Verlag, Leipzig 1941
25. v. FRIEDBERG: Über die Gerinnungsverhältnisse
im intervillösen Raum der Pla-
centa,
Zbb. Gynäk. 74, 1210-1214 (1952)
26. GARCEG: zitiert in de SOUSA
27. HALSE, T.: Schweiz. med.Wschr. 77, 411, 1947
28. HAMPERL, H.: Lehrbuch der allgemeinen Patholä-
gischen Anatomie,
Springer-Verlag 1957
29. HAY, J.D., F.P. HUDSON und T.S. RODGERS:
Lancet CCIX, 6652, 423 (1951)
30. HEDIN, MARGULIS, LUZADRE,
HODGKINSON, RATNOFF, COLOPY,
PRITCHARD und H.W.NIESERT: zitiert in EISNER (23.)
31. HERLITZ, C.W.: Rosenthal und Whites Leberfunk-
tionsprobe (Bromsulphaleinprobe)
bei Kindern unter 1 Jahr und
besonders bei Icterus neonatorum.
Acta pediat. 6:214 (1927)
32. HICKS, N.D.: Med. J. Australia 2 (1955), 331
33. HJORT, NEWCOMB und AAS: zitiert in JÜRGENS
34. JAVERET, C.T.: Hemorrhagic disease of the Newborn,
Am.J.Obstetr. 35, 200 (1938)

35. JAVERET, SALOMONSEN u.a.: zitiert in FANCONI (24.)
36. JAVERET et al.: zitiert in BELLER (10.)
37. JENKINS, J.S.: J.clin. Path. 7 (1954), 29
38. JOHNSON, A.J., and W.S.TILLET:
J.exp.Med. 95, 449, 1952
39. JÜRGENS, J. und F.K.BELLER: Klinische Methoden der Blutgerinnungsanalyse,
Verlag Georg Thieme, Stuttgart 1959
40. JÜRGENS, J.: IV. Kongress Europ.Soc.Haematol.
Amsterdam 1953, 54
41. JÜRGENS, J.: Acta haematol. (Basel) 16 (1956), 181
42. JÜRGENS, J.: V. Kongress Europ.Ges.Haematol.,
Freiburg 1956, Springer Verlag 766.
43. JÜRGENS und GEBHARDT: Arch. exper. Path. (D.) 174, 175
44. KOCH, SCHUITZE, SCHWICK, BELLER:
Zschr. Kinderhk. 76, 208-233 (1955)
45. KOLLER, F.: Physiology and Pathology of Blood
Coagulation
Acta Haemat., 1952, 8:329
46. KOLLER, F.: Das Vitamin K und seine klinische
Bedeutung,
Leipzig, Georg Thieme-Verlag 1941
47. KOLLER, F. und E. HEID: Der Prothrombin- und Faktor VII-Gehalt
des Blutes am Ende der Schwangerschaft und beim Neugeborenen.
Zürich, Gynaecologia 134, 43 (1952)
48. KRAUL, L.: Arch. Gynäk. 124, 24, 1925
49. LEVENS, H.E.: Die Serumproteine bei der normalen
und toxischen Schwangerschaft,
Minerva ginecol (Torino) 5, 1953
50. LEWIS, S.H. and J.H.FERGUSON:
Proc. Soc. exp. Biol., N.Y. 71, 677,
1949
51. LOVOIT, A.: Blutgerinnungsfaktor VII am Ende der
der normalen Schwangerschaft,
Minerva ginecol (Torino) 5, (1953)
52. MARBET, R., R.STRÄSSLE und
A.WINTERSTEIN: Einführung in die Blutgerinnungslehre
Medizinische Nr. 1:21-24 (1955)
53. MAURIZIO, E. und G.MALAGAMBA:
Problemi de la coagulazione del
sangue in Ginecologia,
Genova, Dicembre 1953
54. MOLLISON, P.L. and CUTBUSH, M.:
Bromsulphalein excretion in the
newborn
Arch.Dis.Childh. 24:7 (1949)
55. De NICOLA, Mc.GINTY und
STEFANINI: zitiert in BELLER (10.)

56. OBRINSKY, W.; DENLEY M.L.
and BRAUER, R.W.: Sulphobromophthalein sodium excretion test as a measure of liver function in premature infants. Pediatrics 9:421 (1952)
57. OPPENHEIMER, K. und L.RAMIREZ: Arch. Mediatr. 3, 655, (1953)
58. OWREN, P.A.: 5th Conference Blood Clott. Allied Problems p.92 Josiah Macy Jr., Foundation, New York 1952
59. PARSON und HAWKSLEY: Arch. Dis. Childh. 8, 133, (1933)
60. PERLICK, E.: Antikoagulantien, Georg Thieme-Verlag, Leipzig 1959
61. PERLICK, E.: V. Kongress Soc. Europ. Hemat. S.282, Freiburg i.Br., 1955
62. PHILLIPS, L.L., B.C. BUTLER, and H.C, TAYLOR: Amer. J. Obstet. Gynec. 2, 342, 1956
63. PIGEAUD, H., H.GABRIEL, U.BARBAND et T.CHANDELLIER: Action de l'ingestion de Thrombine Plasmatique, sur le temps de coagulation chez le nouveau-ne premature. Presse med. 1954, 225-226
64. QUICK, A.J. and HUSSEY, C.A.: Prothrombin and the one stage prothrombin time. Brit. med. J. 1:934 (1955)
65. v. REUSS: zitiert in FANCONI (24.)
66. RISAK, Z.: Klin. Med. 128, 605 (1935)
67. RODDA, F.C.: Amer. J. Dis. Childr. 19, 269 (1920)
68. ROKA, L.: Physiologie und Pathologie der Blutgerinnung
69. ROSENTHAL, S.M. and WHITE, E.C.: Studies in hepatic function VI. A. The pharmacological behaviour of certain phthalein dyes. B. The value of selected phthalein compounds in the estimation of hepatic function. J. Pharmacol. 24:265 (1924)
70. ROSENTHAL, S.M. and WHITE, E.C.: Clinical applications of the bromsulphalein-test for hepatic function. J. Amer. med. Ass. 84:1112 (1925)
71. SALOMONSEN, L.: Morbus hemorrhagens neonatorum. Acta paediatr. (Schwd.) 22, Suppl. 1, (1939)

72. SCHMID, J.: Die Blutgerinnung in Theorie und Praxis.
Maudrich-Verlag, Wien 1951
73. SCHULTZE, H.E. und G.SCHWICK: Medizinische Stuttgart 42 und 43 (1953)
74. SCHWARTZ, Ph.: Die traumatischen Schädigungen des Zentralnervensystems durch die Geburt:
Anatomische Untersuchungen.
Erg. Inn.Med. 31, 165 (1927)
75. SEITZ, L.: SEITZ-AMREICH, Biologie und Pathologie des Weibes, 1952
76. SMITH, C.A.: Physiology of the New Born Infant
Verlag Ch.C.Thoma, Springfield, USA., 1951
77. De SOUSA, C.S., L.LEVY,
Y. GESPO FERREIRA e
A. FERREIRA GOMES: Zur Blutungsbereitschaft des Neugeborenen.
Il La Haute 23, 1-12 (1952)
78. SUNDBERG, R.D., F.E.SCHAAR,
M.J.S.Powell and
D. DENBOER: Gewebasmastzellen in der menschlichen Nabelschnur und die Gerinnungswirkungen von Trockenextrakten aus Nabelschnur und Plazenta.
Anat. Rec. 118, 35-56 (1954)
79. VEST, M.: Physiologie und Pathologie des Neugeborenenikterus
Verlag S. Karger 1959
80. VEST, M. und MEIER, W.: Über das Verhalten des Prothrombins, Proconvertins, Proaccelerins, Fibrinogens und des Heparintoleranztests beim Neugeborenen und beim Säugling im Verlauf des ersten Lebensjahres.
Ann. paediat. 189:282 (1957)
81. WALTHARD: zitiert in HAMPERL (28.)
82. WEECH, A.A.; VANN, D. and GRILLO, R.A.: The clearance of bilirubin from the plasma. A measure of the excreting power of the liver.
J.clin.Invest. 20:323 (1941)
83. WITTE: Dtsch.Arch.Klin.Med. 198, 558 (1951)
84. WITTE, S. und DIRNBERGER, P.: zitiert in BELLER (10.)
85. YUDKIN, S. and GELLIS, S.S.: Liver function in newborn infants with special reference to excretion of Bromsulphalein.
Arch.Dis.Childh. 24:12 (1949)

An dieser Stelle darf ich
Herrn Prof. Dr. med. P. Segschneider für die
Überlassung des Themas und
Herrn Prof. Dr. med. R. Dyroff für die
Übernahme des Referates danken.

Lebenslauf:

Am 13. März 1934 bin ich, Udo Dietrich Peter Gram, in Breslau als einziges Kind des Ehepaares Paul Werner Gram, Oberingenieur, und Edith Gram, geb. Zimara, geboren.

Nach 4 Klassen Volksschule trat ich 1944 in Breslau in das humanistische Gymnasium ein.

Nach der Flucht aus Breslau im Jahre 1945 beschloss ich meine Schulausbildung 1953 mit dem Reifezeugnis des Neuen Gymnasiums in Nürnberg.

Im Wintersemester 1953 begann ich mein medizinisches Studium in Erlangen. Während des Studiums war ich immer in Erlangen immatrikuliert.

Ab Sommersemester 1956 war ich gleichzeitig in der philosophischen Fakultät eingeschrieben.

Im Sommersemester 1956 legte ich meine medizinische Vorprüfung ab.

Im Juli 1959 heiratete ich Fräulein Helene Haugh, Studentin am Institut für Fremdsprachen in Erlangen.

Mein medizinisches Studium endete im Wintersemester 1959 mit der Ablegung des Staatsexamens in Erlangen.

Vom 1. April 1960 bis 15. April 1961 war ich am Kreiskrankenhaus Roth bei Nürnberg, seit 15. April 1961 bin ich am Marienkrankenhaus in Amberg als Medizinalassistent tätig.

GEDRUCKT BEI LUDWIG MÜLLER ERLANGEN